

特発性肺線維症の急性増悪における遺伝子発現プロファイル

著者	小西 一央
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2742号
URL	http://hdl.handle.net/10097/50975

氏 名 小西 一央

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 22 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻

学 位 論 文 題 目 特発性肺線維症の急性増悪における遺伝子発現プロファイル

論文審査委員 主査 教授 貫和 敏博

教授 土屋 滋

教授 笹野 公伸

論 文 内 容 要 旨

(背景)

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)の急性増悪については、分子生物学的発生機序について不明な点が多い。本研究では IPF 急性増悪の網羅的遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ法により研究した。

(対象と方法)

外科的肺生検ビデオ補助胸腔鏡下肺生検、肺移植もしくは剖検により得られた安定期 IPF 患者 23 例、肺移植もしくは剖検により得られた IPF 急性増悪後の患者肺 8 例、および健常肺 15 例の新鮮凍結肺組織切片を対象とした。これらの肺組織よりトータル RNA を抽出し、オリゴ DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現データを網羅的に検出した。MMP1、MMP7、AGER、DEFA1-3、COL1A2、CCNA2に関してはマイクロアレイデータの整合性を確認する目的でqRT-PCRを行った。遺伝子転写が高発現であった分子に関しては、蛍光免疫染色法により病理組織学的分布を調べた。また、in situ TUNEL 法により IPF 急性増悪組織におけるアポトーシスの局在を示した。 α ディフェンシンの末梢血漿中濃度に関しては ELISA 法により測定した。

(結果)

安定期 IPF とコントロール群を区別する遺伝子は、IPF 急性増悪とコントロールをも区分した。これらの遺伝子の中で MMP1、MMP7、AGER、COL1A2 に関しては qRT-PCR 法により発現パターンを確認した。安定期 IPF と急性増悪を区別するプローブは 579 個 (FDR5%未満) あった。これら発現量に有意差のある遺伝子について機能的解析を行ったところ、マイクロアレイデータからは IPF 急性増悪における炎症反応の亢進や原因不明の感染症は示されなかった。安定期 IPF と比し

て IPF 急性増悪で最も高発現であった遺伝子の中には CCNA2 と α ディフェンシンが含まれていた。CCNA2 と α ディフェンシンは蛋白質レベルでも急性増悪例において発現量の増加を認めた。また、これらの蛋白質は蛍光病理染色にてサイトケラチンもしくは肺胞サーファクタントと同一の細胞に発現しており、肺上皮に分布していることが確認された。肺上皮では TUNEL 法で広範囲にわたるアポトーシスの局在も確認された。コントロールおよび安定期 IPF と比して、IPF 急性増悪例で末梢血漿における α ディフェンシンのタンパク質濃度は上昇が認められた。

(結論)

本研究では、特発性肺線維症の急性増悪の分子病態像は肺上皮の損傷と細胞増殖と定義付けられた。これらの特徴は上皮における CCNA2 と α ディフェンシンの高発現、およびアポトーシスの局在に反映されている。 α ディフェンシンの肺における高発現に伴う末梢血濃度の増加は、この分子が特発性肺線維症の急性増悪におけるバイオマーカーとして有用である可能性を示唆している。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名 降圧薬服用者における家庭血圧の評価に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻・臨床薬学分野

氏名 安井大策

本論文は、岩手県花巻市大迫地区の地域コホート研究「大迫研究」において、降圧薬服用者における家庭血圧の評価に関する研究を行った成果である。本研究では、横断的検討、縦断的検討という2つの異なる手法に基づいて、膨大なデータを詳細に解析している。

まず、横断的検討として、随時血圧と家庭血圧の関係を、降圧薬服用の有無で層別化した上で corresponding criteria を用い解析したこと、随時血圧と家庭血圧、双方の測定誤差を前提とした解析を行ったことが新しい。その結果、降圧薬服用者と降圧薬非服用者では、随時血圧と家庭血圧の関係は異なり、降圧薬非服用者の随時血圧の基準値をそのまま、降圧薬服用者に当てはめることはできないことを証明し、降圧薬服用者の予後に基づく家庭血圧基準値の必要性を明確にした。

そこで、本論文は、縦断的検討として、降圧薬服用者の随時血圧、家庭血圧に基づく脳卒中発症予後比較を行っている。その結果、随時血圧レベルでは、脳卒中予後を予測しえないが、家庭血圧では直線的に脳卒中発症が増加することを証明し、降圧薬服用者の家庭血圧測定の重要性について、その意義を明らかにした。

以上の通り、本論文は継続的発展的研究の成果であり、学位を授与されるに相当する内容を有すると考えられる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。